DOL - Dor On Line
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP
Universidade de Brasília - Campus de Ceilândia

ISSN: 2446-6670

Edição de Abril de 2018
Ano 18 - Número 213

Ficha Catalográfica

DOL - Revista Dor Online/Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia. – v. 4, n. 9 (Abril/Maio de 2018) -

Mensal
Publicação online: <http://www.dol.inf.br/Index.html>
ISSN 2446-6670

1. Ciências da Saúde; 2 - Dor.

DOL – Dor OnLine

EDIÇÃO 213

Chamada da Edição

O objetivo do nosso site é falar sobre dor: divulgar ciência e tecnologia em uma linguagem fácil e, ao mesmo tempo, de conteúdo científico concreto. E para que não esqueçamos nossas raízes, o DOL traz este mês um editorial muito especial: definições, história e teorias do processamento da dor. Um texto que certamente vale a pena ser lido! Além disso, temos alertas na seção de Divulgação Científica tratando de neuropática diabética; estudos sobre a subjetividade da dor; cefaléias em salvas; neuralgia pós-herpética e o tratamento da osteoartrite. Na seção de Ciência e Tecnologia, trazemos alertas sobre o tratamento da dor quimioterápica; alteração cognitiva na dor neuropática; aversão à dor e ansiedade; novos fármacos para o receptor kappa opioide; e o papel de canais TRP na dor térmica. Boa leitura!

Editorial do mês:

Definições, história e teorias do processamento da dor

Andreza Urba de Quadros*

O objetivo do nosso site é falar sobre dor: divulgar ciência e tecnologia em uma linguagem fácil e ao mesmo tempo de conteúdo científico concreto. E para que não esqueçamos nossas raízes, o DOL traz este mês um editorial muito especial: Definições, história e teorias do processamento da dor. Um texto que certamente vale a pena ser lido!

A palavra “dor”, na língua portuguesa, vem do latim: dolore, que significa sofrimento; e “pain” na língua inglesa, do grego: poiné, pena (Wilson, 2013). Apesar de associada à experiências negativas, a dor é um importante sinal que garante a sobrevivência, embora possa se tornar intensa ou persistente o bastante para requerer intervenção. A Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) define dor como uma sensação desagradável diante de um dano real ou potencial aos tecidos. Em outras palavras, resulta de uma lesão que já aconteceu ou do contato com algo que pode causar dano. A percepção de dor inclui não apenas o reconhecimento consciente de um evento sensorial, mas também a análise cognitiva e a resposta emocional

associadas à experiência vivenciada. A dor sempre será percebida de maneira diferente em cada indivíduo, mesmo que iniciada por um estímulo de mesma intensidade. Os contextos social, econômico, cultural e psicológico estão diretamente relacionados a como a informação de dor será compreendida.

A sensação de dor pode ser causada por um estímulo de fato nocivo ou ainda por uma sensibilidade aumentada do tecido, que passa a responder a estímulos inócuos. Denomina-se alodinia a resposta dolorosa a um estímulo inócuo. À sensação dolorosa aumentada diante de um estímulo nocivo dá-se o nome de hiperalgesia. Por ser difícil a avaliação do componente afetivo em animais experimentais, denomina-se nocicepção a resposta comportamental reflexa de animais frente a diferentes estímulos inócuos e nocivos. O mesmo termo é usado para definir em humanos o reconhecimento físico do dano, sem envolver outros componentes que caracterizariam dor.

Uma breve história da dor

Ao longo da história surgiram inúmeras explicações para a origem e motivos da sensação dolorosa e, a partir dos anos de 1800, teorias que buscaram descrever como ela é percebida. Em passos paralelos, sempre houve também a busca por como aliviá-la. Entretanto, algumas culturas entendiam que a dor era necessária não apenas para proteção, mas como tratamento por si só. No século XIX, os médicos acreditavam que quanto maior a sensação dolorosa, maior a vitalidade interna e, consequentemente, maior a capacidade do paciente se curar. Por este motivo, realizavam tratamentos que causassem dor, na intenção de gerar força para eliminar os humores malignos e re-estabelecer o equilíbrio (Meldrum, 2011).

Interessantemente, já foram encontradas evidências arqueológicas do uso da papoula que datam aproximadamente do ano 5000 a.C. e na tábua de argila suméria, considerada a lista de prescrições mais antigas, há referência ao ópio (Norn et al., 2005). Na medicina chinesa, o termo “dor” tem registro em 3000 a.C. no livro médico Huang Di Nei Jing, traduzido em 1966 para o inglês com o título de The Yellow Emperor’s Classic of Internal Medicine, em que a dor é descrita como um desequilíbrio entre yin e yang (Veith, 1966). Não surpreendentemente, descrições detalhadas de sensações dolorosas e do uso de ópio como analgésico são encontradas em papiros egípcios, que datam de aproximadamente 2900 a.C. e que, felizmente, puderam ser traduzidos a partir de 1822 com a descoberta da Pedra Rosetta (el-Ansary, 1989; Dollinger 2002).

No Ocidente, a primeira descrição de dor aparece nos clássicos de Homero Ilíada e Odisseia, nos anos 800 a.C., em que a personagem Telêmaco fazia uso de ópio para reduzir a dor e esquecer as preocupações (Rey, 1993). Em termos médicos, a dor só passou a ser descrita nos livros de Hipócrates e seus discípulos, no século V a.C. (Rey, 1993). Apesar de inicialmente o coração ser considerado o centro de processamento da dor, a ideia de que o cérebro pudesse ser importante nessa percepção começou já com os filósofos gregos, como Pitágoras (570-495 a.C.), Anaxágoras (500-428 a.C.) e Galeno (130-201 a.C.). Galeno reconheceu o cérebro como o local onde a dor era sentida. Ao observar cuidadosamente seus pacientes, ele propôs que a dor é uma característica específica da sensação tátil, descrevendo pela primeira vez o que hoje é denominado alodinia. Galeno também descreveu os conhecidos cinco sinais cardinais da inflamação: rubor, calor, edema, dor e perda de função (Chen, 2011; Roby, 2016).

Já na Idade Média, embora cercado da crença de que a dor era um castigo divino e uma prova à fé (Meldrum, 2011), Avicena, um filósofo e médico islâmico, propôs em seu livro, pela primeira vez, a distinção da dor como sensação única, diferente do tato e da temperatura (Merskey et al., 2005; Perl, 2007).

Com a chegada do período renascentista e a possibilidade da realização de autópsias, especialmente descritas no livro de Andreas Vesalius, a ideia de que o cérebro era o centro da dor se concretizou e passou a ser defendida e estudada por homens como René Descartes. Em seu Tratado de 1664 Descartes afirma que o corpo é uma máquina e que a dor é um distúrbio que começa na periferia e é transmitido até o cérebro. Ele propôs sua teoria ao apresentar uma imagem em que “partículas de calor" (A) ativariam uma área da pele (B) anexada por uma rosca fina (C) a uma válvula no cérebro. A abertura dessa válvula, permitiria que os espíritos animais fluíssem e apresentassem o estímulo ao corpo, que geraria uma resposta de redirecionamento da cabeça e dos olhos em direção ao local afetado, seguido da retirada do membro em risco e movimento do corpo em sentido protetor (figura 1).

Figura 1. Vias de transmissão da dor, por Descartes, em seu Tratado de 1664. “Partículas de calor" (A) ativariam uma área da pele (B) anexada por uma rosca fina (C) a uma válvula no cérebro. A abertura dessa válvula, permitiria que os espíritos animais fluíssem e apresentassem o estímulo ao corpo, que geraria uma resposta de redirecionamento da cabeça e dos olhos em direção ao local afetado, seguido da retirada do membro em risco e movimento do corpo em sentido protetor.

Os conceitos de dor foram gradualmente se modificando e ganhando forma após os anos de 1800. Embora já entendendo a característica física e não mística da dor, muitos debates permaneciam sobre a conexão entre a periferia e o cérebro. A dúvida principal era se a dor era transmitida por uma via única e exclusiva ou por vias nervosas compartilhadas (Perl, 2007). Ao longo dos anos, foram propostas cinco principais teorias: teoria da especificidade, teoria da intensidade, teoria do padrão, teoria do controle do portão e, mais recentemente, a teoria da neuromatriz.

Teorias de transmissão da dor

A teoria da especificidade é uma das mais importantes ao longo da história. Ela afirma que a dor é "uma sensação específica, com seu próprio sistema sensorial, independente do tato e de outros sentidos" (Perl, 2007; Chen 2011). Surgiu no século XIX, tendo como base o trabalho de Avicena e Descartes e contou com os estudos de homens como o anatomista escocês Charles Bell, que propôs em 1811 que existem diferentes tipos de receptores sensoriais, cada um apto a responder apenas a um tipo de estímulo (Chen, 2011). Foi Moritz Schiff, no entanto, o primeiro a formular definitivamente a teoria da especificidade da dor quando, em 1849, demonstrou que as sensações de tato e dor eram transmitidas ao cérebro por vias espinais diferentes (Rey, 1993; Perl, 2007). Sua teoria foi corroborada pelos estudos de Max von Frey, que descreveu terminações nervosas livres na pele, responsáveis pelo reconhecimento de diferentes estímulos e intensidades (Chen, 2011; Moayedi & Davis, 2013). Estímulos de baixa intensidade ativariam apenas a sensação tátil e estímulos de maior intensidade eliciariam dor, por diferentes fibras. Em 1932, Sir Charles Scott Sherrington recebeu o prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia por denominar essas terminações

nervosas livres de “nociceptores” e descrever sua capacidade de reconhecer estímulos potencialmente nocivos (Molnar & Richard, 2010). Nesse momento, a teoria da especificidade era aceita por médicos e fisiologistas, mas não por psicólogos (Chen, 2011).

Em seu livro Zoonomia, de 1794, Erasmus Darwin afirma que a dor não é apenas uma modalidade sensorial única, mas também o estado emocional desagradável produzido por um estímulo mais forte do que os sensoriais comuns, como luz, pressão e temperatura (Gardner-Thorpe & Pearn, 2006). A partir do estudo desta obra, Wilhem Erb, em 1874, postulou que não, a dor não era um sensação transmitida por um sistema sensorial específico, como afirmava a teoria da especificidade, mas que todas as fibras sensoriais poderiam transmitir uma informação dolorosa, desde que eliciadas por um estímulo forte o suficiente. Essa teoria passou a ser chamada de teoria da intensidade (Perl, 2007; Chen, 2011).

Ao longo dos anos, ambas as teorias foram reforçadas com mais experimentos. Embora a teoria da especificidade fosse mais acreditada, nenhuma das duas ideias era totalmente aceita. Já no século XX, a partir do desenvolvimento da tecnologia e da possibilidade de realização de registros eletrofisiológicos, surgiu uma nova teoria. O trabalho de Joseph Erlanger e Herbert Gasse mostrou o registro de diferentes padrões de atividade neural a partir de fibras nervosas aferentes primárias em resposta a diferentes modalidades de estímulo (mecânico, térmic e químico) (Perl, 1994). Com base nesses dados, John Paul Nafe, um psicólogo americano, propôs em 1929 a teoria do padrão (Nafe, 1929; Chen 2011). Essa teoria considera que os receptores sensoriais periféricos, que respondem a estímulos nocivos, provocam experiências dolorosas como resultado das diferenças nos padrões dos sinais enviados através do sistema nervoso. Esses padrões ocorrem apenas com

estimulação intensa. Como os estímulos fortes e leves da mesma modalidade sensorial produzem padrões diferentes de atividade neural, uma pressão forte (como um soco) é doloroso, enquanto que uma pressão leve (como um carinho) não. Embora tenha ignorado as teorias anteriores e os importantes achados a elas relacionados, a teoria do padrão foi a base para a teoria do controle do portão.

A teoria do controle do portão foi proposta por Ronald Melzack e Patrick Wall em um artigo publicado na revista Science em 1965 (Melzack & Wall, 1965), e influenciou pesquisadores por mais de 45 anos. Os autores propuseram que ambas as fibras nervosas, tanto as de pequeno diâmetro, como as de grande diâmetro transmitiriam informações do local da lesão para o corno dorsal da medula espinal, onde existem dois tipos de neurônios: células que transmitiriam o sinal de dor até a cérebro, e interneurônios inibitórios que impediriam a atividade celular de transmissão. Mais importante, a atividade de células de pequeno diâmetro ativaria as vias de transmissão e inibiria os interneurônios inibitórios, facilitando a mensagem. Por outro lado, a ativação das fibras de maior diâmetro, ativaria os interneurônios, controlando a resposta das fibras pequenas e impedindo a condução do impulso nervoso até o cérebro. Em outras palavras, estimulações táteis seriam capazes de controlar a mensagem e a sensação de dor. Mas não apenas isso, os autores propuseram também que existiria a possibilidade de um estímulo doloroso chegar até o cérebro, passando pela medula espinal em uma região anatômica diferente de onde acontece esse mecanismo de controle. Nesse caso, haveria um sinal descendente, com origem no cérebro, que modularia a atividade dos interneurônios inibitórios, impedindo a transmissão da dor. De fato, sabe-se hoje que os interneurônios inibitórios estão localizados principalmente na lâmina II (ou substância gelatinosa) do corno dorsal da medula espinal, embora

outros aferentes passem pela medula por outros locais (Bican et al. 2013). Não surpreendentemente essa teoria influenciou tanto os pesquisadores. Ela conseguiu unir médicos, fisiologistas e psicólogos, e explicava muito do que se via nos pacientes. Em 1968, três anos após a introdução da teoria do controle do portão, Ronald Melzack concluiu que a dor é um complexo multidimensional com numerosos componentes sensoriais, afetivos, cognitivos e avaliativos (Meldrum, 2014). A descrição de Melzack foi adaptada pela IASP em sua definição contemporânea de dor (Moayedi & Davis, 2012). A teoria do controle do portão tentou acabar com um debate centenário sobre se a dor é representada por elementos neurais específicos (teoria da especificidade) ou pela atividade padronizada (teoria do padrão) dentro de um subsistema somatossensorial convergente (Craig, 2003). Embora agora seja considerada excessivamente simplificada e com falhas na apresentação da arquitetura neural, a teoria do controle do portão estimulou muitos estudos e avançou significativamente a compreensão da dor.

Buscando ampliar os conceitos descritos na teoria do controle do portão, o próprio Ronald Melzack propôs em 1990 a teoria da neuromatriz, a mais aceita até o momento. Elegantemente, ele diz que as percepções sensoriais de um individuo têm como base uma rede de neurônios, distribuída em diversas regiões cerebrais, conectada entre si, determinada geneticamente e modificada ao longo da vida mediante as experiências vividas, ou seja, absolutamente única em cada pessoa. A esta rede ele dá o nome de neuromatriz. Ele propõe ainda que circuitos límbicos e tálamo-corticais divergem para permitir o processamento em diferentes regiões da neuromatriz e convergem para controlar as respostas geradas. A esse processamento único, Melzack chama de neuro-assinatura. Nesse contexto, ele ainda propõe a existência de sub-assinaturas, ou seja, circuitos específicos para responder a um determinado tipo

de estímulo em particular (Melzack, 1990). Com essa teoria, Malzack amplia os conceitos até agora estudados, principalmente por inserir o componente genético e as experiências de vida aos mecanismos fisiológicos de transmissão e controle da resposta de dor.

Teorias estão sempre em discussão e, certamente, ainda haverá avanços. Mas são úteis para a compreensão do fenômeno fisiológico e a base para a intervenção eficaz.

Esperamos sinceramente que tenham gostado desse apanhado! Certamente continuaremos evoluindo no entendimento e estudo da dor e, em alguns anos, este editorial será re-escrito com mais uma parte de história.

Referências:

- Wilson N. The semantics of pain in Greco-Roman antiquity. J Hist Neurosci. 2013;22(2):129-43.
- Meldrum M. A History of Pain Management. Opioids : Past, Present and Future. Journal of the American Medical Association. Web. 08 Nov. 2011
- el-Ansary MM. History of pain relief by ancient Egyptians. Middle East J Anaesthesiol. 1989 Jun;10(2):99-105.
- Chen J. History of pain theories. Neurosci Bull. 2011 Oct;27(5):343-50.
- Roby C. Galen on the Patient's Role in Pain Diagnosis: Sensation, Consensus, and Metaphor. Stud Anc Med. 2016;45:304-22.
- Perl ER. Ideas about pain, a historical view. Nat Rev Neurosci. 2007 Jan;8(1):71-80.
- Moayedi M, Davis KD. Theories of pain: from specificity to gate control. J Neurophysiol. 2013 Jan;109(1):5-12.

- Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. Science. 1965 Nov 19;150(3699):971-9.
- Craig AD. Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing. Annu Rev Neurosci. 2003;26:1-30. Epub 2003 Mar 6.
- Melzack R. Phantom limbs and the concept of a neuromatrix. Trends Neurosci. 1990 Mar;13(3):88-92.

---

* Farmacêutica, pós-doutoranda do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP.

1. Variantes raras do Nav 1.7 associadas à neuropatia diabética periférica

Mais uma peça no quebra-cabeça da dor neuropática diabética auxilia na compreensão do porquê nem todos a sentem

O Nav 1.7 é um canal de sódio voltagem-dependente codificado pelo gene SCN9A, com papel determinante na excitabilidade de nociceptores. Estudos mostram que mutações de perda de função em Nav 1.7 causam insensibilidade congênita à dor, enquanto mutações de ganho de função são associadas a patologias dolorosas.

A partir disto, foi investigado se variantes raras do Nav 1.7 estariam associadas à dor neuropática em um estudo com 189 pacientes com neuropatia diabética periférica. Os participantes foram divididos em dois grupos: Com dor neuropática (n=111) e sem dor neuropática (n=78). Foram encontradas 12 variantes raras do Nav 1.7 em 10 pacientes com dor neuropática, sendo cinco destas já descritas na literatura em outras desordens de dor neuropática.

Os pacientes com essas variantes raras apresentaram menor tempo de diagnóstico de diabetes, intensidade de dor espontânea superficial e sensibilidade ao estímulo por pressão maiores. A análise eletrofisiológica mostrou que houve mudanças na curva de inativação rápida do canal de sódio Nav 1.7 e também na cinética da inativação (foi mais lenta): desta forma esse canal fica ativo durante mais tempo, e assim aumenta a excitabilidade neuronial e contribui para a sinalização da dor.

Essa descoberta contribuiu para o entendimento dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento da dor neuropática, o que pode ser relevante para estratégias mais eficazes de tratamento com base em fenótipos específicos.

Thaise Loyanne Felix Dias

Referência: Blesneac I, Themistocleous AC, Fratter C, Conrad LJ, Ramirez JD, Cox JJ, et al. Rare Nav1.7 variants associated with painful diabetic peripheral neuropathy. Pain [Internet]. 2017;159(3):1. Available from: http://insights.ovid.com/crossref?an=00006396-900000000-99095

Este alerta foi elaborado na disciplina "395528 - Seminários Avançados em Pesquisa em Ciências e Tecnologias em Saúde" do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias da Saúde, Faculdade de Ceilândia - UnB.

Alerta submetido em 06/04/2018 e aceito em 10/04/2018.

2. Experiência subjetiva medeia os efeitos do calor nocivo agudo nas respostas autonômicas

O conhecimento prévio da aplicação de um estímulo doloroso pode influenciar a sensação dolorosa?

Dor é uma experiência subjetiva que pode, ou não, ter origem nociceptiva. Há uma íntima correlação entre sensação dolorosa e estimulação do sistema nervoso autônomo, com desfechos fisiológicos variados, dentre eles a elevação da condutividade elétrica da pele e aumento da dilatação pupilar. Contudo, há uma certa flexibilidade na resposta à sensação da dor, que pode ser afetada por aspectos emocionais, processos psicológicos e experiências

prévias. No presente trabalho, os pesquisadores objetivaram avaliar a correlação entre dor e resposta autonômica, por meio da influência da duração da aplicação de um estímulo térmico em voluntários em duas situações: ausência de conhecimento prévio das temperaturas do ensaio e conhecimento prévio das mesmas. Os voluntários foram submetidos a diferentes estímulos térmicos e tiveram respostas autonômicas avaliadas (condutância elétrica da pele para todos os grupos e dilatação pupilar apenas para o grupo sem conhecimento prévio). Em todos os momentos, aspectos individuais da sensação dolorosa foram mensurados. Observou-se que o aumento do estímulo térmico está intimamente associado à sensação de dor e que o conhecimento prévio, com julgamentos de categoria, modula as respostas autonômicas. Nas avaliações de dor efetuadas, a dor percebida esteve correlacionada com as respostas autonômicas e a experiência da dor foi um importante fator preditivo das mesmas.

Eliane Vieira Rosa

Referência: Mischkowski D, Palacios-Barrios EE, Banker L, Dildine TC and Atlas LY. Pain or nociception? Subjetive experience mediates the effects of acute noxious heat on autonomic responses. Pain Journal Online, April 2018, 159 (4), 699 – 711.

Este alerta foi elaborado na disciplina "395528 - Seminários Avançados em Pesquisa em Ciências e Tecnologias em

Saúde" do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias da Saúde, Faculdade de Ceilândia - UnB.

Alerta submetido em 13/04/2018 e aceito em 13/04/2018.

3. Cefaléia em salvas

Distúrbio raro de cefaléia que ocorre globalmente em 0,1% da população geral, mas causa uma dor intensa e insuportável

Dor de cabeça é um dos sintomas de dor mais comuns nos humanos. É extremamente raro nunca ter sentido esse incômodo. É uma reação fisiológica normal, no entanto, quando as dores de cabeça ocorrem regularmente e sem desencadeantes adequados, elas deixam de ser consideradas como um sintoma, e passam a ser consideradas como uma doença, cujos exemplos incluem enxaqueca e cefaléia em salvas.

A cefaléia em salvas é uma síndrome excruciante, estritamente unilateral, com ataques que duram entre 15 minutos e 3 horas. Essa dor extremamente intensa em um lado da cabeça geralmente é acompanhada por congestão nasal, olhos vermelhos ou lacrimejantes, sudorese excessiva e edema ocular. Geralmente ocorrem no lado ipsilateral à dor e estão ausentes em apenas 3% dos casos.

A última década obteve progressos consideráveis na compreensão fisiopatológica da cefaléia em salvas e implicou o cérebro, particularmente o hipotálamo, como o gerador da dor e dos sintomas autonômicos. Conexões anatômicas entre o hipotálamo e o sistema trigeminovascular, bem como o sistema nervoso parassimpático, também foram implicados na fisiopatologia da cefaléia em salvas.

O diagnóstico envolve a exclusão de outras cefaléias primárias e cefaléias secundárias e baseia-se principalmente nos sintomas dos pacientes.

O tratamento da cefaléia em salvas fundamenta-se principalmente em dados empíricos e em apenas alguns ensaios clínicos. A maioria dos pacientes recebem tratamento farmacológico preventivo e também no período de dor. Um progresso notável foi alcançado no desenvolvimento de opções de tratamento eficazes e incluem terapias farmacológicas e neuromodulação.

Andressa Daiane de Carvalho Zaparolli

Referência: Jacqueline Weaver-Agostoni, DO, MPH. Cluster Headache. University of Pittsburgh Medical Center Shadyside Hospital, Pittsburgh, Pennsylvania

Alerta submetido em 05/04/2018 e aceito em 10/04/2018.

4. Um novo sistema terapêutico para o alívio da neuralgia pós-herpética

A ciência aliada à tecnologia desenvolvem um adesivo contra a dor neuropática em pacientes infectados com vírus da Herpes

A dor crônica neuropática causada pelo vírus herpes-zoster (HZ) é comumente conhecida como neuralgia pós-herpética (NPH). Essa doença é caracterizada por dores persistente, eritemas e erupções cutâneas. Assim, mesmo após a resolução e cicatrização das lesões na superfície da pele, os sintomas de dor ainda permanecem. Sabe-se que o vírus fica quiescente nos gânglios de nervos sensoriais cranianos e nos gânglios da raiz dorsal espinhais, o qual sensibiliza os neurônios primários. Num estado de depressão da imunidade celular do nosso corpo, o vírus é reativado e migra por meio dos nervos sensitivos até a pele, causando a sintomatologia dolorosa.

Recentemente a empresa Sorrento Therapeutics desenvolveu uma nova abordagem terapêutica para o alívio da dor em pacientes que sofrem com neuralgia pós-herpética. A empresa desenvolveu a ZTlido, um sistema local por meio de um adesivo de lidocaína a 1,8%, que promete oferecer analgesia local durante 12 horas. Com a

aprovação e legalização da FDA (Food and Drug Administration), a ZTlido parece ser uma inovação dentre as terapias transdérmicas de uso tópico já existentes, pois ela confere uma maior adesão à pele e com liberação constante ativa em menores concentrações. Estudos clínicos de fase 1 avaliaram a adesão do dispositivo na pele de 54 pacientes saudáveis. Os resultados demonstraram que não houve remoção de adesivo na pele em 87% dos pacientes durante um período de 12 horas, de acordo com a empresa Sorrento. Os outros 13% dos pacientes relataram algumas bordas soltas do adesivo.

Nesse sentido, a utilização da lidocaína tópica para o alívio da dor tem sido bem aceita pelos pacientes, pois apresenta menos efeitos adversos quando comparada com medicamentos administrados sistemicamente, como por exemplo o uso de analgésicos opioides. A ZTlido promete ser uma opção viável para os profissionais a área da saúde no tratamento da neuralgia pós-herpética, mas não excluem os tratamentos primários. Por isso, as diretrizes de controle e prevenção de doenças de tratamentos não-opioides para dor crônica reconhece a lidocaína tópica como uma terapia alternativa.

Alexandre Hashimoto Pereira Lopes

Fonte: https://www.specialtypharmacytimes.com/news/non-opioid-pain-patch-approved-for-post-herpetic-neuralgia

Alerta submetido em 05/03/2018 e aceito em 10/04/2018.

5. Opioides versus não-opioides no tratamento da dor lombar crônica ou dor na osteoartrite do quadril ou do joelho

Opioides podem não ser a opção mais eficaz

Os opioides são extensamente utilizados para analgesia de dores moderadas a fortes, entretanto acarretam diversos efeitos adversos, podendo levar à morte. Porém, pesquisadores apontam que essa classe de medicamentos pode não ser a opção mais eficaz para dores nas costas severas e da osteoartrite de joelho e quadril.

Os opioides são drogas analgésicas extensamente utilizadas para dores moderadas a graves no mundo inteiro. Por outro lado, muitas vezes retiradas de uso para determinados pacientes devido seus inúmeros efeitos adversos como constipação, vício, tolerância e até parada respiratória.

Por muitos anos, os opioides estavam presentes nos guias mais renomados de tratamento de diversos tipos de dores, como a dor neuropática. Entretanto, o alto poder de adicção bem como as mortes causadas pelo uso indevido dos mesmos têm preocupado os estudiosos, desencorajando a

sua prescrição. Em paralelo, uma meta-análise apontou que os benefícios de analgésicos opioides sobre os não-opioides no tratamento de dor crônica nas costas e artrite é pequeno.

O estudo foi guiado por 240 pacientes portadores de dor crônica severa nas costas (65%) e dor de osteoartrite de joelho e quadril (35%) tomando analgésicos, os quais foram acompanhados por mais de 2 anos. O protocolo de tratamento utilizou 3 etapas, as quais foram supervisionadas por um farmacêutico.

Os autores observam que a medicação foi administrada usando uma estratégia de tratamento para alvo que envolveu um farmacêutico, que revisou as metas individuais de tratamento do paciente e o histórico de medicação do passado. Todos os pacientes receberam drogas em 3 etapas e o estudo foi duplo-cego. No grupo dos opioides, a 1ª etapa foi constituída de administração de morfina de liberação imediata, paracetamol com hidrocodona ou oxicodona de liberação imediata. A 2ª etapa desse grupo foi embasada na administração da morfina de liberação prolongada ou oxicodona de liberação prolongada e a 3ª etapa fentanil trasndérmico. No grupo dos não opioides, a 1ª etapa foi constituída de administração de paracetamol ou um anti-inflamatório não esteroidal, a 2ª etapa com medicamentos orais adjuvantes, como nortriptilina, amitriptilina – antidepressivos - e gabapentina – anticonvulsivante – e analgésicos tópicos, como capsaicina ou lidocaína. E, por fim, a 3ª etapa desse grupo houve a administração de drogas que incluem pregabalina (anticonvulsivante), duloxetina (antidepressivo) e tramadol (analgésico potente não opioide).

Após 12 meses de tratamento e acompanhamento desses pacientes, os não-opioides apresentaram maior eficazes na redução da intensidade da dor, inclusive mais de 60% dos

pacientes do grupo dos não-opioides relataram uma melhora funcional da dor contra apenas 30% dos pacientes do grupo dos opioides. Por outro lado, os opioides demonstraram maior eficácia na redução da ansiedade, sendo explicada claramente pelo seu mecanismo depressor do sistema nervoso central, mas também apresentaram mais efeitos adversos.

Dado o exposto, o estudo é bastante pertinente, mas há necessidade de estudos mais aprofundados e conclusivos à respeito, haja vista que os analgésicos opioides muitas vezes, dependendo da intensidade da dor, são os medicamentos de primeira escolha, levando ao paciente muitos efeitos adversos, além do alto potencial de abuso e risco de morte.

Rafael Poloni

Referência: Krebs EE1,2, Gravely A1, Nugent S1, Jensen AC1, DeRonne B1, Goldsmith ES1,3, Kroenke K4,5,6, Bair MJ4,5,6, Noorbaloochi S1. Effect of Opioid vs Nonopioid Medications on Pain-Related Function in Patients With Chronic Back Pain or Hip or Knee Osteoarthritis Pain: The SPACE Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018 Mar 6;319(9):872-882.

Alerta submetido em 03/01/2018 e aceito em 10/04/2018.

6. Dor induzida pela quimioterapia é promovida pelo aumento de adenosina quinase na medula espinhal dependentes de astrócitos

Uso de fármacos para inibir a dor de tratamentos quimioterápicos

O desenvolvimento da neuropatia periférica, dor crônica que acomete o sistema nervoso periférico, nervos e gânglios, pode ser induzida pela quimioterapia, comprometendo a continuidade do tratamento e também levar a diminuição e até o término do uso de quimioterápicos, afetando milhares de vidas. As alterações neuropatológicas que ocorrem dentro do sistema nervoso central durante a neuropatia, incluindo neuroinflamação e aumento da excitabilidade neuronial, são causadas por alterações nas comunicações entre neurônios e suas células de suporte, as células da glia (astrócitos, micróglia e oligodendrócitos); mas as vias de sinalização molecular permanecem ainda desconhecidas. A adenosina é um nucleosídeo de purina neuroprotetor potente libertado como contrapartida aos efeitos das alterações neuropatológicas. Nos astrócitos, a sinalização da adenosina em seus receptores é ditada pela adenosina quinase (ADK).

Walhman e seu grupo demonstrou que a quimioterapia com oxaliplatina em roedores pode causar aumento da expressão de ADK em astrócitos reativos, o que gera uma redução na sinalização da adenosina no subtipo A3AR (A3AR) dentro da medula espinhal. A desregulação da sinalização ADK e A3AR está associada ao aumento da expressão de interleucina-1β, uma citocina pró-inflamatória e neuroexcitatória, e também a desregulação está associada à ativação do inflamassoma de receptor NLRP3, presentes em doenças neurodegenerativas, mas não da suposta regulação transcricional da GSK3β associada à oxaliplatina. A administração intratecal do agonista para receptor A3AR, altamente seletivo, reduziu a produção de IL-1β e aumentou a expressão de IL-10 que possui ação anti-inflamatória e neuroprotetora. Os efeitos do agonista foram bloqueados quando se tem diminuição na sinalização de IL-10 em ratos, causada pela administração intratecal de anticorpo neutralizante para IL-10; os bloqueios também foram observados em camundongos knockout para IL-10. Estes resultados permitem uma nova percepção molecular da ação dos quimioterápicos como a oxaliplatina, que é resultado da alteração na relação entre a adenosina quinase e adenosina que ocorre nos astrócitos, modificando o desenvolvimento da dor periférica neuropática e desregulação de IL-10 no mecanismo de ação dos agonistas A3AR. Esse trabalho busca justificar de modo farmacológico a utilização clínica de agonistas A3AR como agentes anticancerígenos auxiliares durante a quimioterapia.

Alexandre Gomes de Macedo Maganin

Referência: Wahlman C., Doyle T. M., Little J. W., Luongo L., Janes K., Chez Z. Chemotherapy-induced pain is promoted by enhanced spinal adenosine kinase levels via astrocyte-dependent mechanisms. PAIN, 2018.

Alerta submetido em 04/04/2018 e aceito em 10/04/2018.

7. Alterações cognitivas em um modelo de dor neuropática em ratos - papel da estabilidade de microtúbulos

Evidências celulares da relação entre dor neuropática e prejuízos à memória e ao aprendizado

Evidências clínicas indicam que alterações cognitivas são comorbidades comuns à dor crônica. Contudo, as bases celulares relacionadas às alterações cognitivas mediadas pela dor crônica ainda não são completamente conhecidas. Esse estudo mostrou que ratos exibiram déficit de memória após serem submetidos ao modelo de dor neuropática SNI (Spared Nerve Injury) e que os níveis de estabilidade dos microtúbulos foram aumentados no hipocampo de ratos com déficit de memória. Tal aumento na estabilização de microtúbulos é marcado por hiperacetilação da α-tubulina. Paclitaxel, um estabilizador farmacológico de microtúbulos, aumentou os níveis de microtúbulos estáveis no hipocampo, induziu déficits de memória e aprendizagem, reduziu a potenciação de longo prazo em preparações hipocampais e elevou a hiperacetilação da α-tubulina em células neuroniais do hipocampo de ratos. A infusão intra-cerebroventricular de

nocodazol, um desestabilizador de microtúbulos, melhorou os parâmetros de memória em ratos submetidos ao modelo de dor neuropática nesse estudo. A expressão de HDAC6, um deacetilador de α-tubulina, foi reduzida no hipocampo de ratos com prejuízo cognitivo. Os achados desse grupo indicam que a lesão de nervos periféricos afeta o equilíbrio dinâmico dos microtúbulos, que por sua vez é crítico para a estrutura neuronial e plasticidade sináptica.

Francisco Isaac Fernandes Gomes

Referência: Zerong You; Shuzhuo Zhang; Shiqian Shen; Jinsheng Yang; Weihua Ding; Liuyue ang; Grewo Lim; Jason T Doheny; Samuel Tate; Lucy Chen; Jianren Mao. Cognitive Impairment in a rat model of neuropathic pain: Role of Hippocampal Microtubule Stability. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001233

Alerta submetido em 08/04/2018 e aceito em 10/04/2018.

8. Aversão à dor e o comportamento do tipo ansioso ocorre em decursos temporais diferentes durante a dor crônica

O aspecto afetivo-emocional da dor está relacionado com a hiperalgesia e amplifica a experiência dolorosa

A dor é considerada uma experiência multidimensional que compreende um componente sensorial (i.e. a percepção da severidade e localização da dor) e um componente afetivo-motivacional (i.e. aversão à dor e aspecto emocional). Na clínica, os pacientes com dor crônica geralmente desenvolvem graus variáveis de sintomas afetivos como ansiedade, depressão e aversão à dor associada com ambientes específicos. Esse componente afetivo-motivacional negativo da dor amplifica a experiência dolorosa.

Neste estudo, os autores investigam a presença de componentes afetivos-motivacionais da dor utilizando o teste da aversão condicionada ao lugar (CPA) para avaliação

da aversão a dor e para avaliação do comportamento tipo ansioso utilizam os testes de labirinto em zero elevado (LZE) e campo aberto (CA) em modelo de dor inflamatória crônica (CFA). Os resultados demonstram que os animais que receberam CFA na pata desenvolveram hiperalgesia mecânica até a quarta semana após a injeção comparado com os animais que receberam salina. O teste do CPA mostrou que os animais com dor inflamatória crônica apresentam uma aversão ao compartimento pareado com o CPA, entretanto essa aversão diminui com o tempo, sendo mais significativa na primeira semana e gradativamente menor, na segunda, terceira e quarta semana. Esses achados sugerem que a associação entre a aversão ao estímulo doloroso e o contexto ambiental enfraquece ao longo do tempo. Por outro lado, o comportamento do tipo ansioso foi detectado pela diminuição da distância percorrida e tempo de permanência no centro do CA e nos braços abertos no LZE na terceira e quarta semana após a injeção de CFA. Entretanto, não foi detectado o comportamento do tipo ansioso na primeira e segunda semanas. Esses dados reforçam a ideia de que o aspecto negativo da dor está relacionado com a hiperalgesia. Apesar disso, as manifestações afeto-negativas podem ocorrer em diferentes decursos temporais, o qual enfatiza que a terapia utilizada durante a dor crônica deveria ser específica para cada estágio da dor.

Erika Ivanna Araya Pallarés

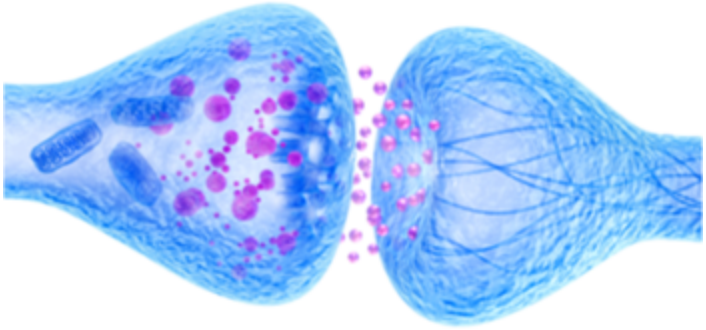
Referência: Wu Y, Yao X, Jiang Y, et al. Pain aversion and anxiety-like behavior occur at different times during the

course of chronic inflammatory pain in rats. Journal of Pain Research. 2017;10:2585-2593. doi:10.2147/JPR.S139679.

Alerta submetido em 10/04/2018 e aceito em 10/04/2018.

9. Identificação de estabilizadores ativos na estrutura do receptor Kappa-opioide

Modificações no resíduo de ligação Y7.35 transforma o equilíbrio dos agonistas dos receptores Kappa-opioide



Os receptores kappa-opioide (KOP) pertencem à família dos receptores acoplados à proteína G (GPCRs) os quais são ativados por peptídeos endógenos, tais como: dinorfinas, endorfinas e encefalinas. O KOP foi originalmente identificado como um receptor para alucinógenos sintéticos, tendo na verdade como função primordial um alvo molecular alternativo para a criação de analgésicos mais seguros,

visando a diminuição dos efeitos colaterais associados ao uso de agonistas opioides. Dentre estes efeitos adversos destacam-se depressão respiratória, tolerância, dependência e constipação.

Che Tao e colaboradores publicaram recentemente na revista Cell a identificação estrutural dos KOP estabilizado por nanocorpos no estado ativo, fornecendo assim maiores detalhes moleculares sobre a capacidade na ativação do receptor, seletividade e sinalização dos KOP. No desenvolvimento desse estudo foi utilizado uma combinação de análises estruturais, docking molecular, estudos de ligação e funcionais. As análises tiveram como objetivo a identificação de novos resíduos importantes presentes na estrutura dos KOP. Assim, foi demonstrado que a substituição do resíduo Y7.35 de ligação pelo W7.35 transforma o equilíbrio do agonista para os KOP. Essa constatação na modificação do resíduo estrutural dos receptores confere padrões de sinalização diferencial resultando em diferentes atividade entre os receptores da classe dos opioides.

O resultado desse estudo explora a concepção que os estudos futuros com novos alvos farmacológicos podem ser personalizados para cada alvo, investigando isoladamente a atividade intrínseca de cada ligante. Em conjunto, esses achados visam a preocupação no desenvolvimento de medicamentos opioides mais seguros, investindo principalmente no design de novos ligantes específicos para os KOP através da análise das estruturas conservadas.

Alexandre Hashimoto Pereira Lopes

Referência: Che T, Majumdar S, Zaidi SA, Ondachi P, McCorvy JD, Wang S, Mosier PD, Uprety R, Vardy E, Krumm BE, Han G W, Lee M-Y, Pardon E, Steyaert J, Huang X-P, Strachan RT, Tribo AR, Pasternak GW, Carroll IF, Stevens RC, et al. Structure of the Nanobody-Stabilized Active State of the Kappa Opioid Receptor . Cell. 2018 Jan 11; 172(1-2):55-67.e15. https://www.painresearchforum.org/news/93114-kappa-opioid-receptor-takes-shape

Alerta submetido em 05/03/2018 e aceito em 10/04/2018.

10. Um trio de canais TRP

Trabalho em família

O organismo humano apresenta um dos sistemas sensoriais mais complexos na natureza, sendo dotado da capacidade de distinção fina e acurado de alterações ambientais, de modo a melhor se adaptar. Uma das principais modalidades sensorial é a termocepção, que nos permite detectar variações ambientais na faixa de 0.4°C, possibilitando a fuga de locais nocivamente quentes, mas também garantindo o aconchego de uma lareira em uma noite fria. Sabe-se que existem em nossos gânglios da raiz dorsal (DRG – dorsal root ganglia) uma subpopulação de neurônios dotados de termocepção, devido a expressão de diferentes receptores pertencentes a família de Receptores de Potencial Transitório (TRP - transcient receptor potential), sensíveis tanto a temperaturas inócuas e nocivas, ao frio e ao calor.

Há mais de 20 anos foi descrito o primeiro receptor ativado por calor nocivo. Devido a sua sensibilidade por produtos de

origem natural com estrutura química vaniloide este subgrupo foi batizado de Vaniloide (vanilloid): Nascia então o TRPV1. Este receptor é classicamente um homotetrâmero formado por 6 domínios transmembrana, capaz de permear cátions, principalmente cálcio, quando ativado por calor (> 42°C), acidificação (pH < 5.5), lipídios bioativos, agentes oxidantes e mediadores inflamatórios. Devido a essa gama ampla de estímulos, este receptor (TRPV1) já foi descrito como importante ou crucial para diferentes patologias, principalmente de origem inflamatória e dolorosa. Acreditava-se então, que este seria o receptor pivô para termo-detecção (nociva e iniqua). Contudo, trabalhos utilizando camundongos transgênicos apresentando a deleção total do TRPV1 apresentam apenas uma perda parcial da capacidade de detecção de estímulos térmicos.

Durante esse tempo, muitos outros membros da família TRP foram descritos, sendo que a maioria apresenta alguma capacidade de reconhecimento térmico, desde o frio extremo ao calor intenso. Apesar disso, tanto ferramentas farmacológicas quanto genéticas foram incapazes de apontar qual o responsável pela detecção primordial destes estímulos: muitas linhagens de camundongos transgênicos portadores de deleção gênica total para um ou dois receptores da família TRP foram descritos, mas nenhuma dessas linhagens apresentou uma perda total na capacidade de termo-detecção. Contudo, recentemente, Vandewauw e colaboradores desenvolveram uma nova linhagem de animais apresentando a deleção total e simultânea de três diferentes membros da família TRP: Vaniloide subtipo 1 (TRPV1), Anquirina subtipo 1 (TRPA1) e Melastatina subtipo 3 (TRPM3). Aparentemente, as deleções individuais destes receptores, bem como deleções duplas são suficientes apenas para diminuir a capacidade de detecção de estímulos térmicos. Contudo, quando os três receptores são deletados simultaneamente dos camundongos, os

experimentos comportamentais demonstraram que esses animais não apresentam qualquer comportamento defensivo quando estimulados com calor nocivo, fato comprovado por experimentos eletrofisiológicos que demonstram a não responsividade de neurônios sensoriais frente a estimulação com calor. Contudo, em testes de preferência ambiental, estes animais apresentam o mesma preferência por ambientes inócuos (aprox. 30°C) em comparação a ambientes aversivos (aprox. 45°C), demonstrando ainda uma clara distinção entre estes dois eventos.

Mateus Fortes Rossato

Referência: Ine Vandewauw1,2 , Katrien De Clercq1,2,3, Marie Mulier1,2 , Katharina Held1,2,3, Silvia Pinto1,2 , Nele Van Ranst1,2 , Andrei Segal1,2 , Thierry Voet4, Rudi Vennekens1,2 , Katharina Zimmermann5, Joris Vriens3§ & Thomas Voets1. A TRP channel trio mediates acute noxious heat sensing. Letter. doi:10.1038/nature26137.

Alerta submetido em 05/04/2018 e aceito em 10/04/2018.

O Projeto DOL

Conheça a equipe que compõe o Projeto DOL

O projeto DOL – Dor On Line tem a finalidade de divulgar informações sobre o tema DOR, de maneira a incentivar o interesse e facilitar o entendimento de notícias e artigos mais atuais sobre o assunto. Em sua nova fase visa como público-alvo três segmentos: 1) estudantes e pesquisadores; 2) clínicos e especialistas e 3) público em geral, procurando utilizar uma linguagem acessível aos diferentes tipos de leitores.

O conteúdo do Portal DOL é preparado pelos membros da Equipe DOL, composta principalmente por pesquisadores e estudantes da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo interessados em DOR, e é atualizado mensalmente. O projeto é veiculado de duas maneiras:

- Boletim mensal (nosso alerta), enviado gratuitamente por e-mail para interessados e membros de Sociedades Científicas e afins;

- Portal DOL, website no qual o visitante encontra integralmente todos os tópicos discutidos no mês ou em edições anteriores. Além disso, o leitor pode visitar as diversas seções, onde encontrará artigos e informações direcionadas tanto ao público leigo quanto especializado, links para Sociedades Científicas e afins, informações sobre Congressos e reuniões sobre dor, ou, ainda, participar do nosso fórum, dando opiniões ou participando das discussões levantadas pelo público, ou, ainda, questionando nossas posições científicas comentadas em nossos Editoriais ou alertas.

Expediente

Editor-chefe *(in memorian)*

- **Sérgio Henrique Ferreira**

- Falecido em 2016 e formado em medicina, foi docente do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP e idealizador deste Projeto DOL

Editor Sênior

- **Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento**

- Bacharel em Química com Atribuições Tecnológicas, Mestre e Doutor em Ciências, Professor Adjunto de Química na FCE-UNB

- Principal área de interesse: métodos espectroscópicos, química-quântica, desenvolvimento racional de fármacos, dor

- E-mail: pbarboni@usp.br

Editores Científicos

- **Ieda Regina dos Santos**

- Bióloga do Departamento de Farmacologia e Membro da Comissão de Ética no Uso de Animais da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor inflamatória

- E-mail: irschivo@hotmail.com

- **Sabrina Francesca de Souza Lisboa**

- Biomédica, mestre e doutora em farmacologia

- Principal área de interesse: neuroimunologia e psicofarmacologia

- E-mail: sabrina.lisboa@gmail.com

Desenvolvimento e Programação (Web Designer)

- **José Waldik Ramon**

- Cientista da Computação, Mestre Lato Sensu em Sistemas de Informação, Técnico para Assuntos Financeiros do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: programação, desenvolvimento de softwares e análise de sistemas

- E-mail: waldik@fmrp.usp.br

Assessoria Clínica

- **Serguey Malaquias de Almeida**

- Graduação em medicina pela Universidade Federal do Ceará (1994), residência médica em neurocirurgia pelo Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (2000) e fellowship em terapia antálgica e cirurgia funcional pelo Hospital A. C. Camargo (2010). Doutor em clínica cirúrgica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (2016), atua profissionalmente como médico neurocirurgião, com ênfase no tratamento neurocirúrgico da dor e dos transtornos do movimento.

- E-mail: serguey@usp.br

Conselho Editorial

- **Alexandre Gomes de Macedo Maganin**

- Biólogo

- Principal área de interesse: dor e inflamação

- E-mail: alexandremaganin@hotmail.com

- **Alexandre Hashimoto Pereira Lopes**

- Odontólogo, doutorando do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor e inflamação

- E-mail: alopesusp@hotmail.com

- **Andressa Daiane de Carvalho Zaparolli**

- Bióloga, Doutora em Ciências Médicas, Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor inflamatória

- E-mail: adc@usp.br

- **Andreza Urba de Quadros**

- Farmacêutica, doutoranda do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor crônica

- E-mail: andrezaurba@gmail.com

- **Cássia Regina da Silva**

- Doutorado em bioquímica e pós-doutorado em farmacologia

- Principal área de interesse: farmacologia, bioquímica e biologia molecular

- E-mail: cassia.regina@ufu.br

- **Dênis Augusto Santana Reis**

- Bacharel em Biomedicina pela UEL, mestre em Farmacologia pela FMRP-USP e discente do curso de Direito na UEL

- Principal área de interesse: dor neuropática, mecanismo de ação de fármacos, impacto econômico e social da dor

- E-mail: denisaugusto.sr@gmail.com

- **Equipe de extensão da Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília (FCE – UnB)**
    - Adriele Alves Santos
    - Ana Carolina Alves Melo de Moura

- Giovanna O. de Brito
- Gleidson Tavares Lima - **Desenvolvedor do livro em formato digital.**
- Letícia Menezes Rodrigues
- Lílian Thaís Veras de Carvalho
- Mariane Aparecida da Silva Marques
- Marília Pereira da Silva
- Paola Costa Carvalho
- Thaise Loyanne Felix Dias
- Thatiane Sandielen Lima Soares
- Thayná Moreira Gomes Marra

- **Erika Ivanna Araya Pallarés**

- Farmacêutica, especialista em farmácia clínica, mestranda em farmacologia (UFPR)

- Principal área de interesse: farmacologia da dor

- E-mail: erikaiaraya@gmail.com

- **Francisco Fábio Bezerra de Oliveira**

- Graduação em Fisioterapia, mestre em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará e doutorando em

Farmacologia pela UFC

- Principal área de interesse: dor e inflamação

- E-mail: fabiobezerra18@gmail.com

- **Larissa Garcia Pinto**

- Farmacêutica, Mestre e Doutora em Farmacologia pela FMRP-USP e Pós-doutora pela FCFRP-USP. Atualmente, é pós-doutoranda do King’s College London, Reino Unido

- Principal área de interesse: dor inflamatória

- E-mail: larissagp@usp.br

- **Mani Indiana Funez**

- Professora Adjunta na área de Enfermagem e Farmacologia da Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília

- Principal área de interesse: dor e analgesia

- E-mail: mani@unb.br

- **Miriam das Dores Mendes Fonseca**

- Farmacêutica Generalista, doutoranda do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor neuropática

- E-mail: miriamfarmacia@yahoo.com.br

- **Rafael Poloni**

- Farmacêutico Industrial (UFF), Doutor em farmacologia (FMRP-USP), Pós-graduando no MBA executivo de Gestão em Saúde na Fundação Getúlio Vargas, Professor da Faculdade Estácio do Amazonas.

- Principal área de interesse: dor

- E-mail: rafpoloni@gmail.com

- **Rangel Leal Silva**

- Farmacêutico Clínico-Industrial, mestrando do Laboratório de Dor e Inflamação do Depto. de Farmacologia

- Principal área de interesse: inflamação e dor Inflamatória

- E-mail: rangel.leal@usp.br

- **Wiliam Alves do Prado**

- Médico, Professor Titular Aposentado do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor

- E-mail: wadprado@fmrp.usp.br

Observações

As informações contidas neste website e em nosso boletim mensal não substituem o aconselhamento médico. Sempre procure seu médico antes de iniciar qualquer tratamento ou quando tiver qualquer dúvida acerca de uma condição clínica. Nenhuma das informações disponibilizadas por este serviço tem a finalidade da realização de diagnósticos ou orientação de tratamentos.

Capas e demais figuras

Licensed under CC BY-SA 4.0